

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-067657

(43)Date of publication of application : 10.03.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/41
A61K 31/41
A61K 31/41
A61K 31/41
A61K 31/41
A61K 9/22
A61K 31/47
A61K 47/38
C07D401/12
// (C07D401/12
C07D215:22
C07D257:04)

(21)Application number : 09-161411

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 18.06.1997

(72)Inventor : MUKAI MASASHI

KOIKE MASAMI

NAKAMURA TOSHIO

KIMURA YUZO

(30)Priority

Priority number : 08156718 Priority date : 18.06.1996 Priority country : JP

(54) MULTIPLE UNIT TYPE LONG-ACTING PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical preparation capable of persistently releasing an active ingredient, persistently manifesting pharmacodynamic effects for a long period and suppressing the manifestation of adverse effects by including plural or more specific sustained release tablets therein.

SOLUTION: This multiple unit type long-acting pharmaceutical preparation comprises two or more sustained release small tablets prepared by blending (A) 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxyl]-3,4-dihydrocarbostyryl as an active ingredient blended with (B) hydroxypropyl methyl cellulose as a sustained release base. Furthermore, the ingredient B having $\geq 400\text{cP}$ in an amount of 10-90wt.% based on the total amount of the small tablets is preferably blended and 2-20 small tablets having 3-7mm diameter and 10-300mg weight of each small tablet are

preferably contained therein.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 18.06.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 26.10.1999

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-67657

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月10日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/41	ACB		A 6 1 K 31/41	ACB
	ABE			ABE
	ABU			ABU
	ACF			ACF
	ACL			ACL
審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-161411	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
(22) 出願日	平成 9 年 (1997) 6 月 18 日	(72) 発明者	向井 正志 徳島県鳴門市撫養町黒崎字磯崎 38 番地
(31) 優先権主張番号	特願平8-156718	(72) 発明者	小池 正己 徳島県徳島市出来島本町 4 丁目 9 サーバ ス出来島 1101 号
(32) 優先日	平 8 (1996) 6 月 18 日	(72) 発明者	中村 利夫 徳島県板野郡北島町新喜来字二分 1-115
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	木村 勇三 徳島県徳島市南庄町 4-33-10
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 マルチプルユニット型持続性製剤

(57) 【要約】

【課題】 抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの、急速な吸収による高い血中濃度に起因する頭痛等の副作用を抑えた持続性製剤を提供する。

【解決手段】 シロスタゾールに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合して調製される徐放性小錠剤を 2 個以上含むことを特徴とするマルチプルユニット型持続性製剤とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 6-〔4-（1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル）ブトキシ〕-3,4-ジヒドロカルボスチリルを有効成分とし、これに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合してなる徐放性小錠剤を2個以上含むことを特徴とするマルチプルユニット型持続性製剤。

【請求項2】 粘度が400cps以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放性小錠剤全量に対して10～90重量%配合し、徐放性小錠剤の直径が3～7mmのサイズでありかつ該小錠剤1錠重量が10～300mgである徐放性小錠剤を2～20個含む請求項1に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

【請求項3】 該2個以上の徐放性小錠剤に加えて、6-〔4-（1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル）ブトキシ〕-3,4-ジヒドロカルボスチリルを有効成分とする速放性小錠剤を1または2個以上含む請求項1に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、6-〔4-（1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル）ブトキシ〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル（一般名シロスタゾール、以下一般名で表示する）を有効成分とするマルチプルユニット型持続性製剤、さらに詳しくは、シロスタゾールを有効成分とし、これに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合してなる徐放性小錠剤を2個以上含んだ製剤であって、有効成分のシロスタゾールを持続放出することによってその薬効を長時間にわたって持続的に発現させると共に、有効成分の急速な吸収を抑えることによってその副作用の発現を抑制し得るマルチプルユニット型持続性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】シロスタゾールは、高い血小板凝集抑制作用を示すほか、ホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用、降圧作用、消炎作用などを有することから、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤として広く用いられている。そのシロスタゾールは、通常、これに賦形剤その他の成分を加えて打錠した錠剤の形態で使用され、経口投与される。しかしながら、錠剤は生体内で速やかに崩壊するため、短時間に大量のシロスタゾールが生体内に放出され、高い血中濃度をもたらす、その結果、頭痛、頭重感、疼痛などの副作用をひき起こすおそれがあった。本発明者らは、従来の製剤におけるこのような問題点を解決し、シロスタゾールの効果を発揮するために必要な量だけを長時間にわたって持続的に放出することによって最高血中濃度の上昇を抑えると共に適度の血中濃度を維持し得る新しいタイプの製剤を得るべく種々研究した結

果、特定のマルチプルユニット型持続性製剤とすることによりその目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0003】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、有効成分のシロスタゾールに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合して調製される徐放性小錠剤を2個以上含ませたマルチプルユニット型持続性製剤を提供するものであって、かかる製剤形とすることによって、各小錠剤からの有効成分の放出をコントロールして長時間にわたって持続放出させる一方、複数の小錠剤を同時に投与することにより有効成分の必要な血中濃度を維持することができる。本発明のマルチプルユニット型持続性製剤は、また、後記実験例にも示すように、被投与体の生理的条件等に影響を受けることなく常に一定の量で有効成分が吸収されるため、長時間安定した血中濃度を維持し得る特徴も有する。

【0004】

【発明の実施の形態】本発明のマルチプルユニット型持続性製剤は、有効成分のシロスタゾールに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと略称することもある）を配合し、所望によりさらに他の通常の製剤担体と共に、常法にしたがって小錠剤の形態に製剤化し、得られる徐放性小錠剤を2個以上カプセルに充填するなどの方法で調製されるものである。徐放化基剤として用いられるHPMCとしては市販のものがいずれも用いられ得るが、粘度の高いものが好ましく、例えば、2重量%の水溶液として20℃における粘度が400cps以上、さらに好ましくは400～200,000cpsのものが好適に用いられる。また、その配合割合は、徐放性小錠剤全量に対して10～90重量%、好ましくは30～80重量%である。

【0005】該徐放性小錠剤は、有効成分のシロスタゾールの所定量に、適当量のHPMCを配合し、所望によりさらに通常用いられる製剤担体を加え、常法にしたがって、適当な成形手段、例えば湿式造粒法または乾式造粒法等、により小錠剤の形態に成形して製造される。製剤担体としては当該分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸塩等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロースNa、セラック、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール等の結合剤、乾燥デンプン、カンテン末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン等の崩壊剤、第四級アンモニウム塩基等

の吸収促進剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール、コロイド状ケイ酸等の滑沢剤、グリセリン脂肪酸エステル、ジオクチルフタレート、ジブチルフタレート、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等を例示できる。これらの製剤担体を適宜選択して用いることができる。

【0006】このようにして調製される徐放性小錠剤は、通常、直径約3～7mm、好ましくは4～6mm、特に好ましくは5～6mmのサイズを有し、その小錠剤1錠重量は、通常、10～300mg、好ましくは20～120mg、特に好ましくは40～80mgである。その小錠剤を2個以上、好ましくは、2～20個、さらに好ましくは3～10個、特に好ましくは4～7個含むマルチプルユニット型持続性製剤とする。このマルチプルユニット型持続性製剤は、一単位投与当たり該徐放性小錠剤が2個以上含まれる形態であれば、いずれの製剤形でもよいが、通常、所望の個数の徐放性小錠剤を1つのカプセルに充填するカプセル剤、または所望の個数の徐放性小錠剤をヒートシール包装材中に封入させたシール包装剤が好適である。

【0007】本発明の製剤における有効成分のシロスタゾールの投与量は、患者の年齢、性別、体重、さらには症状等によって変わり得るが、通常、1日当たり1～500mg、好ましくは50～200mg、さらに好ましくは100～200mgであり、本発明のマルチプルユニット型持続性製剤には、1日当たり上記投与量となるように配合される。例えば、1日投与量100mgのシロスタゾールを含有するマルチプルユニット型持続性製剤を得るには、シロスタゾール10mg含有の徐放性小錠剤を調製し、その小錠剤10個をカプセルに充填したカプセル剤としてもよく、あるいは該小錠剤5個づつを2つのカプセルに充填して、1日2カプセルを同時に、または2回に分けて投与するようにしてもよい。あるいはまた、徐放性小錠剤1個当たりシロスタゾール50mgを配合し、この小錠剤2個をカプセルに充填して1日投与量100mgのカプセル剤とすることもできる。このように、本発明のマルチプルユニット型持続性製剤では、有効成分の配合量を適当に調整することにより、シロスタゾールの1日投与量、単位投与量等を自由に調整し得る利点も合わせ有する。

【0008】本発明のマルチプルユニット型持続性製剤は、上記徐放性小錠剤のみを複数個含有させたものでもよいが、2個以上の徐放性小錠剤に、徐放化基剤HPMCを用いず、前記のような通常の製剤担体を用いて有効成分のシロスタゾールに配合して調製される小錠剤（以下、このものを速放性小錠剤という）を併合して製剤化してもよい。このような速放性小錠剤はマルチプルユニット型持続性製剤全量当たり、60%以下、好ましくは10～60%、さらに好ましくは10～40%配合される。例えば、シロスタゾール10mg含有の徐放性小錠

剤5個とシロスタゾール10mg含有の速放性小錠剤5個とをカプセルに充填してシロスタゾール100mg含有マルチプルユニット型持続性製剤が得られる。勿論、徐放性小錠剤と速放性小錠剤とはシロスタゾール配合量を変えることも自由である。このような徐放性小錠剤と速放性小錠剤とを適当に組み合わせることにより、シロスタゾールの放出性、ひいては血中濃度を自由にコントロールすることが可能となる。

【0009】本発明のマルチプルユニット型持続性製剤には、下記のマルチプルユニット型持続性製剤が包含される。

(1) 6-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリルを有効成分とし、これに徐放化基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合してなる徐放性小錠剤を2個以上含むことを特徴とするマルチプルユニット型持続性製剤。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度が400cps以上であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放性小錠剤全量に対して10～90重量%配合する上記(1)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(3) 徐放性小錠剤の直径が3～7mmのサイズでありかつ該小錠剤1錠重量が10～300mgである徐放性小錠剤を2～20個含む上記(2)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度が400～200,000cpsである上記(3)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(5) 徐放性小錠剤1錠重量が20～120mgである上記(4)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(6) 徐放性小錠剤の直径が4～6mmのサイズである徐放性小錠剤を3～10個含む上記(5)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(7) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放性小錠剤全量に対して30～80重量%配合する上記(6)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(8) 徐放性小錠剤を4～7個含む上記(7)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(9) 徐放性小錠剤の直径が5～6mmのサイズでありかつ該小錠剤1錠重量が40～80mgである上記

(8)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(10) 徐放性小錠剤1錠重量が40～80mgである上記(7)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(11) 徐放性小錠剤を4～7個含む上記(10)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(12) 徐放性小錠剤の直径が5～6mmのサイズである上記(7)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(13) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを徐放性

小錠剤全量に対して30～80重量%配合する上記

(5)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(14)徐放性小錠剤の直径が4～6mmのサイズでありかつ該小錠剤1錠重量が40～80mgである上記

(13)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(15)徐放性小錠剤を4～7個含む上記(13)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(16)該2個以上の徐放性小錠剤に加えて6-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)プトキシ]-3,4-ジヒドロカルボステリルを有効成分とする速放性小錠剤を1または2個以上含む上記(1)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(17)該2～20個の徐放性小錠剤に加えて、該速放性小錠剤をマルチプルユニット型持続性製剤全量に対して60%以下配合する上記(16)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

(18)該3～10個の徐放性小錠剤に加えて、該速放性小錠剤をマルチプルユニット型持続性製剤全量に対して10～60%配合する上記(17)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

成 分	配合量
シロスタゾール	1000g
HPMC2910	1940g
(信越化学社製、メトロース60SH4000; 2% 20℃ 粘度4000cps)	
ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製HPC-L)	30g
ステアリン酸マグネシウム	30g

上記処方にしたがって徐放性小錠剤を調製する。すなわち、シロスタゾール1000gおよびHPMC1940gを混合し、これに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース30gの水溶液を添加し、練合造粒機(パウレック社製バーチカルグラニュレーターVG-25)により湿式造粒する。この造粒物を乾燥、整粒後、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム30gを添加、混合し、打錠末とする。この打錠末を連続打錠機(菊水製作所製812HUK)にて、直径5mmの杵臼を用いて1錠重量60mg(シロスタゾール含量20mg)となるように打錠する。上記で得られる徐放性小錠剤を1カプセル当たり5個づつとなるようにカプセルに充填してマ

(19)該速放性小錠剤をマルチプルユニット型持続性製剤全量に対して10～40%配合する上記(18)に記載のマルチプルユニット型持続性製剤。

【0010】

【発明の効果】本発明のマルチプルユニット型持続性製剤は、有効成分のシロスタゾールの放出性をコントロールし、徐々に放出させることにより、急速な血中濃度の増大を抑えて、頭痛や頭痛感などの好ましくない副作用を防ぐことができ、また持続放出性とする事により、投与回数の減少をもたらす利点を有する。本発明のマルチプルユニット型持続性製剤は、また、空腹時あるいは食後のいずれの投与でも溶出速度に大きな差がなく、患者の生理的状态の変化、ひいては個人差にほとんど影響されることなく、常にほぼ一定量のシロスタゾールが持続的に吸収されるという利点を有する。

【0011】

【実施例】つぎに、実施例、実験例を挙げて本発明の製剤およびその効果をさらに具体的に示す。

実施例1

マルチプルユニット型持続性製剤(1カプセル中シロスタゾール100mg含有)を調製する。

【0012】実施例2～3および比較例1～6

下記表1に示す処方にしたがって、実施例1と同様にし、徐放性小錠剤(実施例2～3および比較例1、3および5は1錠重量50mg、比較例2、4および6は1錠重量60mg、いずれもシロスタゾール含量20mg)を調製し、その小錠剤5個づつを1カプセル充填してマルチプルユニット型製剤とする。

【0013】

【表1】

表1

(配合単位: g)

成 分	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2
シロスタゾール	100.0	100.0	100.0	100.0
HPMC2910 *1	75.0	125.0	—	—
MC *2	—	—	75.0	194.0
アルギン酸Na *3	—	—	—	—
HPC-H *4	—	—	—	—
乳糖	70.0	20.0	70.0	—
HPC-L *5	2.5	2.5	2.5	3.0
Mg-St *6	2.5	2.5	2.5	3.0
合 計	250.0	250.0	250.0	300.0

*1) 2% 20℃ 粘度4000cps (商品名: メトロース60SH4000、信越化学製)

*2) メチルセルロース、2% 20℃ 粘度4000cps (商品名: メトロースSM4000、
信越化学製)

*3) 1% 20℃ 粘度500~600cps (和光純薬社製)

*4) ヒドロキシプロピルセルロース (2% 20℃ 粘度1000~4000cps、
商品名: HPC-H、日本曹達製)

*5) ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-L、日本曹達製)

*6) ステアリン酸マグネシウム

【0014】

【表2】

表1 (続き)

(配合単位: g)

成 分	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
シロスタゾール	100.0	100.0	100.0	100.0
HPMC2910 *1	—	—	—	—
MC *2	—	—	—	—
アルギン酸Na *3	75.0	194.0	—	—
HPC-H *4	—	—	75.0	194.0
乳糖	70.0	—	70.0	—
HPC-L *5	2.5	3.0	2.5	3.0
Mg-St *6	2.5	3.0	2.5	3.0
合 計	250.0	300.0	250.0	300.0

*1) ~*6) 前記と同じ

【0015】比較例7および8

下記表2に示す処方にしたがって、実施例1と同様に
して錠剤を調製する。ただし、各錠剤は1錠当たり重量1
70mg (シロスタゾール含量100mg) とし、その錠剤を一単位投与形態としてシングルユニット型製剤と
する。

【0016】

【表3】

表2

(配合単位：g)

成 分	比較例7	比較例8
シロスタゾール	100.0	100.0
HPMC2910 *1	20.0	40.0
乳糖	46.0	26.0
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0
合 計	170.0	170.0

*1) 前記と同じ

【0017】実施例4～実施例24

下記表3に示す処方にしたがって、実施例1と同様に
して小錠剤を調製する(各成分の配合単位：g)。各小錠
剤の1錠重量およびシロスタゾール含量ならびに本発明

の製剤(1カプセル)中の小錠剤の個数はそれぞれ表中
に示す。

【0018】

【表4】

表3

(配合単位：g)

成 分	実施例4	実施例5	実施例6
シロスタゾール	100.0	100.0	100.0
HPMC2910 *1	45.0	395.0	395.0
乳糖	3.5	—	—
ステアリン酸マグネシウム	1.5	5.0	5.0
合 計	150.0	500.0	500.0
小錠剤1錠重量	50mg	50mg	100mg
(シロスタゾール含量)	(33.3mg)	(10mg)	(20mg)
1カプセル中小錠剤個数	3	10	5

*1) 前記と同じ

【0019】

【表5】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例 7	実施例 8	実施例 9
シロスタゾール	100.0	100.0	100.0
HPMC 2910 *1	12.0	12.0	12.0
乳糖	6.8	6.8	6.8
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
合 計	120.0	120.0	120.0
小錠剤1錠重量	60mg	40mg	20mg
(シロスタゾール含量)	(50mg)	(33.3mg)	(16.7mg)
1カプセル中小錠剤個数	2	3	6

*1) 前記と同じ

【0020】

【表6】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例 10	実施例 11	実施例 12
シロスタゾール	100.0	100.0	100.0
HPMC 2910 *1	72.0	480.0	480.0
乳糖	6.2	14.0	14.0
ステアリン酸マグネシウム	1.8	6.0	6.0
合 計	180.0	600.0	600.0
小錠剤1錠重量	60mg	60mg	120mg
(シロスタゾール含量)	(33.3mg)	(10mg)	(20mg)
1カプセル中小錠剤個数	3	10	5

*1) 前記と同じ

【0021】

【表7】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例13	実施例14	実施例15
シロスタゾール	100.0	50.0	50.0
HPMC 2910 *1	1080.0	97.0	100.0
乳糖	8.0	1.5	840.0
ステアリン酸マグネシウム	12.0	1.5	10.0
合 計	1200.0	150.0	1000.0
小錠剤1錠重量	60mg	50mg	50mg
(シロスタゾール含量)	(5mg)	(16.7mg)	(2.5mg)
1 ヒートシール中小錠剤個数	20	3	20

*1) 前記と同じ

【0022】

【表8】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例16	実施例17	実施例18
シロスタゾール	50.0	50.0	50.0
HPMC 2910 *1	10.0	10.0	10.0
乳糖	39.0	39.0	39.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
合 計	100.0	100.0	100.0
小錠剤1錠重量	50mg	25mg	20mg
(シロスタゾール含量)	(25mg)	(12.5mg)	(10mg)
1 カプセル中小錠剤個数	2	4	5

*1) 前記と同じ

【0023】

【表9】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例19	実施例20	実施例21
シロスタゾール	50.0	50.0	50.0
HPMC2910 *1	66.0	66.0	66.0
乳糖	2.8	2.8	2.8
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2
合 計	120.0	120.0	120.0
小錠剤1錠重量 (シロスタゾール含量)	60mg (25mg)	40mg (16.7mg)	20mg (8.3mg)
1カプセル中小錠剤個数	2	3	6

*1) 前記と同じ

【0024】

【表10】

表3 (続き)

(配合単位: g)

成 分	実施例22	実施例23	実施例24
シロスタゾール	50.0	50.0	50.0
HPMC2910 *1	126.0	540.0	540.0
乳糖	2.2	4.0	4.0
ステアリン酸マグネシウム	1.8	6.0	6.0
合 計	180.0	600.0	600.0
小錠剤1錠重量 (シロスタゾール含量)	60mg (16.7mg)	60mg (5mg)	120mg (10mg)
1カプセル中小錠剤個数	3	10	5

*1) 前記と同じ

【0025】実施例25

(1) 速放性小錠剤の製造

シロスタゾール1000g、トウモロコシデンプン(日本食品化工社製)750gおよび結晶性セルロース(旭化成社製)500gを混合し、これに結合剤のヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達社製)25gの水溶液を添加し、練合造粒機(バーチカルグラニュレーターVG-25、パウレック社製)を用いて湿式造粒する。その造粒物を乾燥、整粒後、崩壊剤のカルメロースカルシウム(ECG505、ニチリン化学社製)200gおよび滑沢剤のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)25gを添加、混合し、打錠末とする。この打錠末を連続打錠機(812HUK、菊水製作所製)にて直径5mmの杵臼を用いて1錠重量50mg(シロスタゾール含量20mg)となるように打錠して

速放性小錠剤を得る。

(2) マルチプルユニット型持続性製剤の製造

前記実施例1で得られる徐放性小錠剤を1カプセル当たり3個、および上記速放性小錠剤を1カプセル当たり2個充填してマルチプルユニット型持続性製剤(1カプセル中シロスタゾール100mg含有)を調製する。

【0026】実施例26

実施例1の直径5mmの杵臼を直径3mm、4mm、5.2mm、5.5mm、6mmおよび7mmに変え、各々実施例1と同様にしてマルチプルユニット型持続性製剤を調製する。

【0027】実験1(溶出試験)

実施例1および2ならびに比較例1~6の製剤について下記のバドル法およびバドルビーズ法による溶出試験に供した。

(1) バドル法

本試験法は空腹投与モデルとして設定した。試験液として0.3%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を使用し、これに試験すべき製剤を加え、日本薬局方第2法バドル法に準じて毎分75回転で試験した。薬物溶出量はフローセルにより連続的に測定され、全薬物量の75%を放出する時間(P)を求めた。

(2) バドルビーズ法

本試験法は製剤への機械的破壊力を付加した食後投与モデルとして設定した。試験液として0.3%ラウリル硫酸

ナトリウム水溶液を使用し、試験すべき製剤と共に溶出試験容器内に入れ、さらに該容器内に直径約6mmのプラスチックビーズ2000個を入れ、日本薬局方第2法バドル法に準じて毎分50回転で試験した。薬物溶出量はフローセルにより連続的に測定され、全薬物量の75%を放出する時間(PB)を求めた。上記結果を表4に示す。

【0028】

【表11】

表4

(単位:分)

	試験製剤			
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
バドル法(P)	282	177	28	44
バドルビーズ法(PB)	228	145	15	27
PB/P	0.81	0.82	0.54	0.61

【0029】

【表12】

表4(続き)

(単位:分)

	試験製剤			
	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
バドル法(P)	89	101	623	874
バドルビーズ法(PB)	34	42	259	427
PB/P	0.38	0.42	0.42	0.49

【0030】上記表4に示す結果から明らかなように、本発明のマルチプルユニット型持続性製剤では、空腹投与モデルとしてのバドル法と食後投与モデルであるバドルビーズ法での溶出速度(75%薬物溶出時間)を比較すると溶出時間に大きな差がなく、被験者の生理的状态によって薬物動態に大きな差を生じることなく良好な持続放出性が示された。それに対し、本発明の徐放化基剤を用いないで調製した比較例1~比較例6の製剤では、空腹時投与と食後投与での薬物放出挙動が著しく異なり、薬物動態に差が生じる。また徐放化基剤としてメチルセルロース(比較例1および2)またはアルギン酸ナトリウム(比較例3および4)を用いた製剤では薬物溶出速度が速く、薬物放出を充分コントロールできなかった。

【0031】実験2(食後投与における薬物動態)

食後投与における試験製剤の薬物動態を調べるために、ボランティアに朝食後、下記表5に示す試験製剤(いずれもシロスタゾール含量100mg)を1回経口投与したのち、経時的に採血して、シロスタゾール血中濃度を測定し、シロスタゾールの最高血中濃度(C_{max})、最高血中濃度到達時間(T_{max})および投与後72時間内のシロスタゾール吸収量($AUC_{0\sim 72hr}$)を調べた。なお、対照として、シロスタゾールの市販品であるプレタール錠100(大塚製薬社製、シロスタゾール含量100mg)1錠を経口投与し、その C_{max} 、 T_{max} および $AUC_{0\sim 72hr}$ を100%として各試験製剤の C_{max} 、 T_{max} および $AUC_{0\sim 72hr}$ の%を算出した。その結果を表5に示す。

【0032】

【表13】

表5

試験製剤 (n:被験者数)	薬物動態パラメーター (平均±SE)		
	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/ml)	T _{max} (hr)
プレタール (n=6)	1883±167 (100%)	13776±2042 (100%)	4.3±0.5 (100%)
実施例1 (n=11)	1160±142 (62%)	13798±1341 (100%)	7.4±0.4 (172%)
実施例2 (n=6)	1259±114 (67%)	11782±1568 (86%)	6.3±0.4 (147%)
実施例3 (n=12)	1198±128 (64%)	11345±840 (82%)	6.7±0.4 (156%)
比較例7 (n=6)	1086±135 (58%)	9693±1392 (70%)	5.0±0.5 (116%)
比較例8 (n=6)	918±93 (49%)	8864±1331 (64%)	5.2±0.3 (121%)

【0033】上記表5に示す結果からも明らかなように、マルチプルユニット型持続性製剤（実施例1、2、および3）はいずれも十分な吸収量（AUC）を示しながら、市販のプレタール錠よりも最高血中濃度（C_{max}）を抑制することができ、高い血中濃度に起因する頭痛等の副作用が抑えられた。これに対し、シングルユニット型製剤（比較例7および8）では、最高血中濃度

は抑えられるが、同時に薬物溶出も抑制されるため、十分な吸収量が得られない欠点がある。またマルチプルユニット型持続性製剤は市販のプレタール錠よりも最高血中濃度到達時間（T_{max}）の顕著な遅延が認められた。これに対し、シングルユニット型製剤は十分な遅延が認められなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/22			A 6 1 K 9/22	B
				F
				C
31/47	A E D		31/47	A E D
47/38			47/38	C
C 0 7 D 401/12	2 5 7		C 0 7 D 401/12	2 5 7
/(C 0 7 D 401/12				
215:22				
257:04)				